



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **08053349 A**(43) Date of publication of application: **27.02.96**

(51) Int. Cl.

A61K 31/20
A61K 31/20
A23L 1/30
C07C 57/03(21) Application number: **06187501**(22) Date of filing: **09.08.94**(71) Applicant: **SUNTORY LTD**(72) Inventor: **AKIMOTO KENGO**
KAWASHIMA HIROSHI
HAMAZAKI TOMOHITO
SAWAZAKI SHIGEKI**(54) PREVENTIVE/AMELIORATING AGENT FOR
MEDICAL SYMPTOM THROUGH DELAYED
ALLERGIC REACTION**

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject preventive/ameliorating agent containing, an ω -9-based unsaturated fatty acid, as active ingredient, having an excellent- inhibitory activity against delayed allergic reaction, applicable to chronic symptoms with low side effects, and suitable for preventing/ameliorating contact allergic dermatitides.

CONSTITUTION: This preventive/ameliorating agent contains, as active ingredient, an ω -9-based unsaturated fatty acid such as 6,9-octadecadienoic acid, 8,11-eicosadienoic acid or 5,8,11-eicosatrienoic acid. The food and beverages containing this active ingredient are also prepared. It is preferable that the daily dose of this preventive/ameliorating agent be 1mg-10g (esp. 1mg-5g) or 0.1mg-1g (esp. 0.1-250mg) per adult, based on the active ingredient, for oral administration or parenteral administration, respectively.

COPYRIGHT: (C)1996,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-53349

(43) 公開日 平成8年(1996)2月27日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/20	A B F	9455-4C		
	A D A			
A 2 3 L 1/30		Z		
C 0 7 C 57/03		9450-4H		

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号	特願平6-187501	(71) 出願人	000001904 サントリー株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号
(22) 出願日	平成6年(1994)8月9日	(72) 発明者	秋元 健吾 大阪府三島郡島本町山崎1-9-5-1006
		(72) 発明者	河島 洋 大阪府高槻市真上町6-11-1-113
		(72) 発明者	浜崎 智仁 富山県富山市五福末広町2556-4, 2-101
		(72) 発明者	沢崎 茂樹 富山県富山市吉作613 山谷アパート202
		(74) 代理人	弁理士 石田 敬 (外3名)

(54) 【発明の名称】 遅延型アレルギー反応を介する医学的症状の予防及び改善剤

(57) 【要約】

【目的】 遅延型アレルギー反応を介する医学的症状に対する、新規な予防又は改善剤を提供する。

【構成】 オメガ9系不飽和脂肪酸を有効成分とする、遅延型アレルギー反応を介する医学的症状の予防又は改善剤。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 オメガ 9 系不飽和脂肪酸を有効成分とする、遅延型アレルギー反応を介する医学的症状の予防又は改善剤。

【請求項 2】 オメガ 9 系不飽和脂肪酸が、6, 9-オクタデカジエン酸、8, 11-エイコサジエン酸、及び 5, 8, 11-エイコサトリエン酸の群から選ばれた少なくとも 1 つであることを特徴とする請求項 1 記載の遅延型アレルギー反応を介する医学的症状の予防又は改善剤。

【請求項 3】 遅延型アレルギー反応を介する医学的症状が、アレルギー性接触皮膚炎であることを特徴とする請求項 1 乃至 2 記載の予防又は改善剤。

【請求項 4】 オメガ 9 系不飽和脂肪酸を実質上含有しない飲食物に、オメガ 9 系不飽和脂肪酸を添加してなる、遅延型アレルギー反応を介する医学的症状の予防又は改善作用を有する飲食品。

【請求項 5】 オメガ 9 系不飽和脂肪酸が、6, 9-オクタデカジエン酸、8, 11-エイコサジエン酸、及び 5, 8, 11-エイコサトリエン酸の群から選ばれた少なくとも 1 つであることを特徴とする請求項 4 記載の遅延型アレルギー反応を介する医学的症状の予防又は改善作用を有する飲食品。

【請求項 6】 遅延型アレルギー反応を介する医学的症状が、アレルギー性接触皮膚炎であることを特徴とする請求項 4 乃至 5 記載の予防又は改善作用を有する飲食品。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

【産業上の利用分野】本発明は、オメガ 9 系不飽和脂肪酸を有効成分とする遅延型アレルギー反応を介する医学的症状の予防又は改善剤、並びに遅延型アレルギー反応を介する医学的症状の予防又は改善作用を有する飲食品に関するものである。詳細には、6, 9-オクタデカジエン酸、8, 11-エイコサジエン酸、及び 5, 8, 11-エイコサトリエン酸の群から選ばれた少なくとも 1 つを有効成分とする遅延型アレルギー反応を介する医学的症状の予防又は改善剤、並びに予防又は改善作用を有する飲食品に関するものである。

【0002】

【従来の技術】一般に、アレルギー反応は、反応に関与する抗体や、反応様式の相異、捕体の有無などにより I ~ IV 型の 4 タイプに分類されている。中でも IV 型のアレルギー反応は他の型のアレルギー反応とは異なり、アレルギー状態にある個体の血中に抗体を検出することが出来ない反応であり、リンパ球によって反応が引き起こされる反応である。アレルギー状態にある個体に抗原が侵入して炎症反応が出現するまで、少なくとも 12 時間以上を必要とするため、遅延型過敏症と呼称されたアレルギー反応である。

【0003】アレルギー状態が引き起こされた個体の T リンパ球（感作 T リンパ球）が抗原と反応し、その結果、T リンパ球から炎症のメディエーターとして作用するリンホカイン（マクロファージ遊走阻止因子（MIF）、マクロファージ活性化因子（MAF）、マイトジェン因子（MF）、皮膚反応性因子（SRF）、走化性因子、血管新生促進因子など）が放出され、リンホカインのもつ生物学的活性によって、また同時に、局所に出現するリンパ球をはじめとする炎症細胞の直接的、間接的作用によって IV 型アレルギー反応（遅延型アレルギー反応）が形成される。

【0004】遅延型アレルギー反応には、ツベルクリン型反応、同種移植拒絶反応、細胞依存型感染防御反応、接触性皮膚過敏症反応などがあり、これらの反応はステロイド剤によって最も強く抑制されることが知られている。従って遅延型アレルギー反応を介して引き起こされる疾患に対しては、ステロイド剤が有効であるが、ステロイド剤は、長期連用すると重篤な副作用いわゆるステロイド依存性を発現するため投薬の中止時期や投薬方法が難しいという問題がある。そこで副作用の少ない非ステロイド系の遅延型アレルギー反応抑制剤の開発が強く望まれている。一方、オメガ 9 系不飽和脂肪酸である 5, 8, 11-シス-エイコサトリエン酸（ミード酸）を加えた食餌で飼育したラットの細胞では、ロイコトリエン B₄ の合成が阻害されている旨、報告されている（J. Exp. Med. The Rockefeller University Press vol. 178 Dec 1993, P2261~5）が、遅延型アレルギー反応を抑制するか否かは明らかではなかった。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】従って本発明は、遅延型アレルギー反応を介する医学的症状の予防又は改善剤として有効で、かつ比較的、副作用が小さく慢性症状への適用も可能な薬剤、並びに遅延型アレルギー反応を介する医学的症状の予防又は改善作用を有する新規な飲食品を提供しようとするものである。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために、種々の不飽和脂肪酸の研究を行い、優れた遅延型アレルギー反応抑制作用を有し、遅延型アレルギー反応を介する医学的症状の予防又は改善に極めて有用なオメガ 9 系不飽和脂肪酸を見出し、本発明を完成した。

【0007】

【具体的な説明】本発明の有効成分であるオメガ 9 系不飽和脂肪酸とは、脂肪酸のメチル端に最も近い二重結合が、メチル基から数えて第 9 番目の炭素と第 10 番目の炭素の間にあり、2 つ以上の二重結合を有し、好ましくは炭素数 18 ~ 22 を有するものであって、例えば、

6, 9-オクタデカジエン酸や、8, 11-エイコサジ

エン酸、5, 8, 11-エイコサトリエン酸などを挙げることができ、これらはそれぞれ単独でまたは組み合わせて使用することができる。天然に存在するオメガ9系不飽和脂肪酸は全てシス型であるため、本発明においてもシス型のオメガ9系不飽和脂肪酸を使用することが好ましい。

【0008】また本発明のオメガ9系不飽和脂肪酸は遊離脂肪酸の形態で用いることができるが、薬剤として許容されうる塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、又は他のアルカリ金属塩、亜鉛塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のような他の金属の塩の形態や、モノ、ジ、トリグリセライド、低級アルコールのエステル、リン脂質、糖脂質、アミド等の種々の形態で使用してもよく、とくにエチルエステルやトリグリセリドが好ましい。ここで低級アルコールとは炭素数6以下の一価アルコールをさし、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ペンタノール、ヘキサノールなどを例示することができる。またこれらはそれぞれ単独でまたは混合して使用することができる。

【0009】本発明に使用するオメガ9系不飽和脂肪酸の供給源は何であっても構わない。すなわちオメガ9系不飽和脂肪酸を生成することができる微生物や、必須脂肪酸欠乏に陥った動物組織、必須脂肪酸欠乏に陥った動物培養細胞によって産生されたものであっても、化学的又は酵素的に合成されたものであっても、また天然物、例えば動物の軟骨から抽出・分離・精製されたものであってもよい。

【0010】オメガ9系不飽和脂肪酸を生成することができる微生物とは具体的には特開平5-91888号に記載されている $\Delta 5$ 不飽和化酵素活性及び $\Delta 6$ 不飽和化酵素活性を有しかつ $\Delta 12$ 不飽和化酵素活性の低下または欠失した微生物、例えばモルティエラ・アルピナ SAM1861 (FERM BP-3590)を使用することができる。

【0011】これらの微生物から遊離のオメガ9系不飽和脂肪酸又はそのエステルを、抽出・分離精製するためには、常法通り、菌体から例えばn-ヘキサンなどによる有機溶媒抽出や超臨界炭酸ガス抽出処理により得られた油脂に、加水分解及びエステル化操作を行い、遊離脂肪酸混合物、又は脂肪酸エステル混合物とした後、尿素分画法、液々分配クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー等により、目的とする6, 9-シス-オクタデカジエン酸、8, 11-シス-エイコサジエン酸、5, 8, 11-シス-エイコサトリエン酸等の遊離脂肪酸又は脂肪酸エステルを純度80%以上で得ることができる。さらに詳細には、特開平5-91888号に記載されている方法により抽出・分離精製を行なうことができる。

【0012】本発明の有効成分であるオメガ9系不飽和

脂肪酸は、必ずしも高純度精製品に限ったことはなく、オメガ9系不飽和脂肪酸を含有する油脂（該油脂中にはオメガ9系不飽和脂肪酸のトリグリセリド、ジグリセリド、モノグリセリド、リン脂質、糖脂質や、遊離のオメガ9系不飽和脂肪酸が存在する）やオメガ9系不飽和脂肪酸を含有する遊離脂肪酸混合物又は脂肪酸エステル混合物を使用することができる。

【0013】オメガ9系不飽和脂肪酸を含有する油脂は、オメガ9系不飽和脂肪酸を生成することができる微生物の培養菌体から、菌体を破壊し、例えばn-ヘキサンなどによる有機溶媒抽出処理や超臨界炭酸ガス抽出処理によって得ることができる。また該油脂に加水分解及びエステル化操作を行うことにより、オメガ9系不飽和脂肪酸を含有する遊離脂肪酸混合物又は脂肪酸エステル混合物を得ることができる。さらに詳細には、特開平5-91888号に記載されている方法により抽出・分離を行なうことができる。

【0014】本発明の遅延型アレルギー反応を介する医学的症状の予防・改善剤は、本発明の有効成分であるオメガ9系不飽和脂肪酸を、一般に使用される担体、助剤、添加剤等とともに製剤化することができ、常法に従って経口又は非経口の形態で、医薬品、医薬部外品、化粧品、飲食品の分野で利用することができる。本発明の有効成分であるオメガ9系不飽和脂肪酸は、遅延型アレルギー反応を抑制する作用を有するため、遅延型アレルギー反応を介して引き起こされる医学的症状の予防及び改善に適用できる。

【0015】本発明の対象となる遅延型アレルギー反応を介して引き起こされる医学的症状としては、例えば遅延型アレルギー反応を介して発症することが証明されている皮膚病変である、結核アレルギーのツベルクリン反応や、アレルギー性接触皮膚炎の湿疹や、皮膚移植の拒絶反応などが挙げられ、また遅延型アレルギー反応が関与していると考えられる疾患として、自己免疫疾患（甲状腺炎、脳炎）や、感染症（例えば結核による空洞形成）、薬剤アレルギー（局所）、アレルギー抗原（クロムやニッケル酸塩、合成樹脂など様々な物質）による接触性皮膚炎（アレルギー性接触皮膚炎）、肝炎、腎炎、移植片拒絶反応、薬疹、扁平苔癬、バザン氏硬結性紅斑、紅皮症、掌蹠膿疱症などが挙げられる。また本発明において、症状の改善とは、広い意味で使用し、疾患の治療も包含する。

【0016】本発明の脂肪酸を医薬品として用いる場合、投与形態は、経口投与または非経口投与が都合よく行われるものであればどのような剤形のものであってもよく、例えば注射液、輸液、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、腸溶剤、トローチ、内用液剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、外用液剤、湿布剤、点鼻剤、点耳剤、点眼剤、吸入剤、軟膏剤、ローション剤、坐剤等を挙げることができ、これらを症状に応じてそれぞれ単独で、また

は組み合わせて使用することができる。

【0017】これら各種製剤は、常法に従って目的に応じて主薬に安定化剤、酸化防止剤、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、矯味剤などの医薬の製剤技術分野において通常使用しうる既知の補助剤を用いて製剤化することができる。またその投与量は、投与の目的や投与対象者の状況（性別、年齢、体重等）により異なるが、通常、成人に対して経口投与の場合、1日あたり1mg～10g、好ましくは1mg～5g、さらに好ましくは1mg～2gの範囲で、また非経口投与の場合、1日あたり0.1mg～1g、好ましくは0.1～250mg、さらに好ましくは0.1～100mgの範囲で適宜調節して投与することができる。

【0018】本発明の有効成分である脂肪酸は、生体内で必須脂肪酸欠乏状態時に生合成されることが知られており、7週令のIRC雄性マウスに対し、2g/day/Kgを2週間連投（経口投与）したところ、何ら異常な症状は認められなかったことから安全性の面で優れているのは明らかである。

【0019】本発明の脂肪酸を飲食品の形態で使用する場合には、上記製剤の形態でもよいが、所要量の本発明の脂肪酸を飲食品原料、特に本発明のオメガ9系不飽和脂肪酸を本来実質的に含有しない飲食品原料に加えて、一般の製造法により加工製造することができる。その配合量は剤形、食品の形態性状により異なるが、一般には食品全量に対して0.001～50重量%が好ましいが特に限定されるものではない。

【0020】特に健康食品、機能性食品としての摂取は、遅延型アレルギー反応を介して引き起こされる医学的症状に対する予防や改善に用いられ、形態としては上記医薬製剤の形態でもよいが、例えば蛋白質（蛋白質源としてはアミノ酸バランスのとれた栄養価の高い乳蛋白質、大豆蛋白質、卵アルブミン等の蛋白質が最も広く使用されるが、これらの分解物、卵白のオリゴペプチド、大豆加水分解物等の他、アミノ酸単体の混合物も使用される）、糖類、脂肪、微量元素、ビタミン類、乳化剤、香料等に本発明の脂肪酸が配合された自然流動食、半消化態栄養食および成分栄養食や、ドリンク剤等の加工形態が挙げられる。

【0021】また医師の食事箋に基づく栄養士の管理の下に、病院給食の調理の際に任意の食品に本発明の脂肪酸を加え、その場で調整した機能性食品の形態で患者に与えることもできる。本発明の脂肪酸を含有する飲食品は、遅延型アレルギー反応を介して引き起こされる医学的症状に対する予防改善や健康維持を目的として、目安として1日あたり本発明の脂肪酸が1mg～10g、好ましくは1mg～5g、さらに好ましくは1mg～2gの範囲で経口摂取されることが望ましい。

【0022】また飲食品の形態としては、固形、あるいは液状の食品ないしは嗜好品、例えばパン、めん類、ご

はん、菓子類（ビスケット、ケーキ、キャンデー、チョコレート、和菓子）、豆腐およびその加工品などの農産食品、清酒、薬用酒、みりん、食酢、醤油、味噌、ドレッシング、などの発酵食品、ヨーグルト、ハム、ベーコン、ソーセージ、マヨネーズなどの畜農食品、かまぼこ、揚げ天、はんぺんなどの水産食品、果汁飲料、清涼飲料、スポーツ飲料、アルコール飲料、茶などの飲料等を挙げることができる。

【0023】

【実施例】次に、実施例により本発明をさらに具体的に説明する。

実施例1. 10週令の雄BALB/cマウスを羊赤血球（SRBC）で感作し、2日後から3群に分け、それぞれ、コントロール食（脂質抜き飼料90%+ラード10%）、EPA食（脂質抜き飼料90%+ラード8%+エイコサペンタエン酸エチルエステル2%）、MA食（脂質抜き飼料90%+ラード8%+ミード酸エチルエステル（ミード酸エチルエステル90.1%、6,9-シス-オクタデカジエン酸エチルエステル7.9%、オレイン酸エチルエステル1.4%、アラキジン酸エチルエステル0.6%）2%）で飼育した。

【0024】1週間後、各マウスの右後足蹠の体積をボリュームメーターで測定し、SRBC（20%）を50μl足蹠に注射し、24時間後に再び体積を測定し、その体積差を遅延型アレルギーとし、前値で除した数値で表示した。遅延型アレルギーはコントロール食群（0.38±0.18）に比較して、EPA食群（0.32±0.18）ではほぼ同等であったが、MA食群（0.18±0.11）では有意に約50%抑制された（P<0.05t検定、Bonferroni補正）。

【0025】実施例2.

ゼラチン	70.0%
グリセリン	22.9%
パラオキシ安息香酸メチル	0.15%
パラオキシ安息香酸プロピル	0.51%
水	適量
計	100%

【0026】上記成分からなるソフトカプセル剤皮の中に、5,8,11-シス-エイコサトリエン酸エチルエステルを常法により充填し、1粒180mgのソフトカプセル剤を得た。

【0027】実施例3. β-シクロデキストリン2gを20%エタノール水溶液20mlに添加し、ここにスターラーで攪拌しながら、5,8,11-シス-エイコサトリエン酸エチルエステル100mgを加え、50℃で2時間インキュベートした。室温冷却（約1時間）後、さらに攪拌を続けながら4℃で10時間インキュベートした。生成した沈澱を、遠心分離により回収し、n-ヘキサンで洗浄後、凍結乾燥を行い5,8,11-シス-エイコサトリエン酸エチルエステル含有シクロデキストリ

(5)

特開平 8-53349

7

ン包接化合物 1.8 g を得た。この粉末 1 g をジュース
101 に均一に混ぜ合わせ、5, 8, 11-シス-エイ

8

コサトリエン酸エチルエステル含有ジュースを調製し
た。